

Е. К. Воинков¹, И. И. Буторин¹, Е. Б. Горбунов²,
Е. Н. Уломский^{1,2}, В. Л. Русинов^{1,2}

¹Уральский федеральный университет
им. первого Президента Б. Н. Ельцина,

620002, Россия, г. Екатеринбург, ул. Мира, 19,

²Институт органического синтеза им. И. Я. Постовского УрО РАН,
620990, Россия, г. Екатеринбург, ул. С. Ковалевской, 22 / Академическая, 20
voinkov-egor@mail.ru

АЗОЛОАЗАПУРИНЫ – ПЕРСПЕКТИВНЫЕ ИНГИБИТОРЫ СК2*

Ключевые слова: казеинкиназа II, СК2, азолотриазины, противоопухолевая активность, докинг.

Казеинкиназа II (СК2) является серин/треонин-специфичной протеинкиназой с некоторыми особыми свойствами. Она широко распространена в организме, характерна плеiotропией и конститутивной активностью, однако до сих пор не была связана с определенным метаболическим процессом. СК2 представлена во множестве клеточных фрагментов, благодаря чему связана с разнообразными клеточными функциями и патологиями: регулирование клеточного цикла, нейронные функции, мембранные взаимодействия, вирусные, воспалительные, нейродегенеративные и онкологические заболевания. Экспериментальные данные, подтверждающие ассоциацию повышенной экспрессии СК2 при развитии раковых заболеваний человека, подчеркивают перспективность СК2 как отличной мишени для противоопухолевой терапии [1, 2].

В настоящее время опубликованы две работы [3, 4], в которых показана ингибирующая активность соединений ряда пиразоло[5,1-с][1,3,5]триазинов казеинкиназы II в нано- и микромолярных концентрациях (рисунок 1).

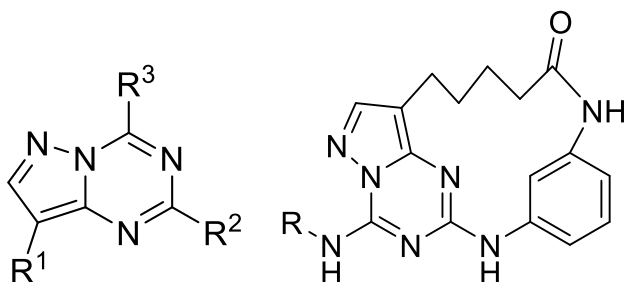


Рисунок 1. Известные ингибиторы СК2, содержащие фрагмент пиразоло[5,1-с][1,3,5]триазина

Очевидная структурная аналогия разрабатываемых соединений с известными лигандами позволяет сделать предположение об их возможной ингибирующей биологической активности в отношении СК2.

Молекулярный докинг в программном обеспечении Small Molecule Drug Discovery Suite методом Glide показал, что азолазапурины являются перспективными соединениями с точки зрения ингибирования СК2 с сохранением микромолярной эффективной концентрации.

Синтез азолазапуринов протекает в несколько стадий из доступных реагентов. Азола[5,1-с][1,2,4]триазины были получены диазотированием аминоазолов **1** и азасочетанием образующихся диазоазолов со стабильной калиевой солью нитроацетонитрила. Получаемые гидразоны **2** подвергаются внутримолекулярной циклизации нитрильной группы с замыканием 1,2,4-триазинового кольца и аминогруппы (схема 1).

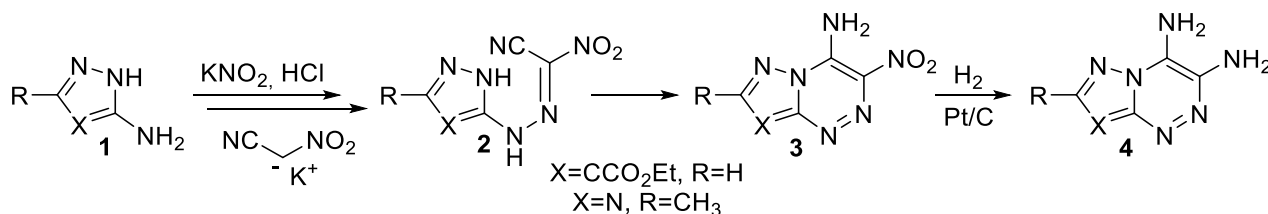


Схема 1. Получение нитроаминоазолотриазинов **3** и диаминоазолотриазинов **4**

Последующее восстановление нитроаминов **3** приводит к образованию соответствующих диаминов **4**. Получение азолазапуринов **5, 6** протекало в двух направлениях. Аннелирование имидазольного цикла провели с участием триэтилортоформиата, а достройку 1,2,3-триазольного цикла – при использовании нитрита натрия (схема 2).

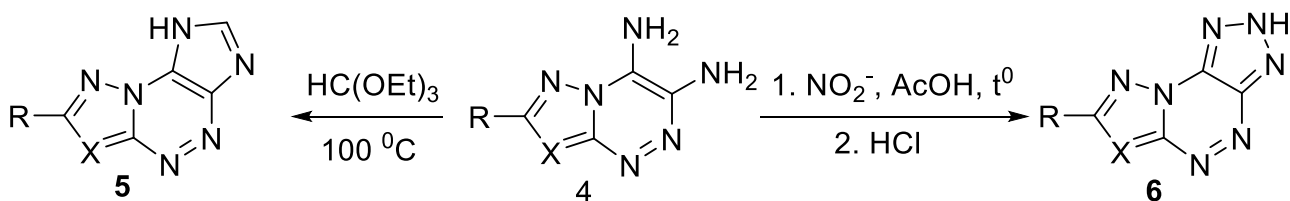


Схема 2. Способы синтеза азолазапуринов **5, 6**

Таким образом, были разработаны методы синтеза азолазапуринов – структурных аналогов природных пуринов – в качестве перспективных ингибиторов казеинкиназы II.

Список литературы

1. Montenarh M. // Cell Tissue Res. 2010. Vol. 342. P. 139–146.
2. Hanif I. M., Hanif I. M., Shazib M. A. et al. // Int. J. Biochem. Cell Biol. 2010. Vol. 42. P. 1602–1605.

3. Nie Z., Perretta C., Erickson P. et al. // Bioorg. Med. Chem. Lett. 2007. Vol. 17. P. 4191–4195.
4. Nie Z., Perretta C., Erickson P. et al. // Bioorg. Med. Chem. Lett. 2008. Vol. 18. P. 619–623.

** Работа выполнена при поддержке государственного задания Минобрнауки России № 0836-2020-0058.*

УДК 547.859

**Д. А. Газизов, Е. Б. Горбунов,
Г. Л. Русинов**

*Институт органического синтеза
им. И. Я. Постовского УрО РАН,
620137, Россия, г. Екатеринбург, ул. С. Ковалевской, 22,
dengaz94@mail.ru*

[1,2,4]ТРИАЗОЛО[1,5-*a*]ПИРИМИДИН-6,7-ДИАМИНЫ КАК ЦЕННЫЕ «СТРОИТЕЛЬНЫЕ БЛОКИ» ДЛЯ РАЗРАБОТКИ НОВЫХ КОНДЕНСИРОВАННЫХ ГЕТЕРОАРОМАТИЧЕСКИХ СИСТЕМ*

Ключевые слова: нитрование, азолопиримидин, пурин, птеридин, аннелирование.

Полициклические конденсированные системы, содержащие пиримидиновый фрагмент, всегда привлекали особое внимание исследователей из-за их широкого спектра возможной биологической активности. Так, например, в ряду производных азоло[1,5-*a*]пиримидинов известны примеры противовирусных, противовоспалительных, антибактериальных, противогрибковых, противопаразитарных, противоопухолевых и других средств [1–5].

В то же время синтез полициклических структур, содержащих упомянутый фрагмент, довольно скупо представлен в литературе.

Например, синтез азолоаннелированных [*b*]пуринов ограничивается всего несколькими примерами [6–8].

Нами разработан метод синтеза ранее не описанных диаминов **3** (схема 1), включающий стадии нитрования и восстановления ранее полученных триазоло[1,5-*a*]пиримидин-7-аминов **1**, которые могут выступать в качестве «строительных» блоков в синтезе конденсированных систем, содержащих триазоло[1,5-*a*]пиримидиновый фрагмент.